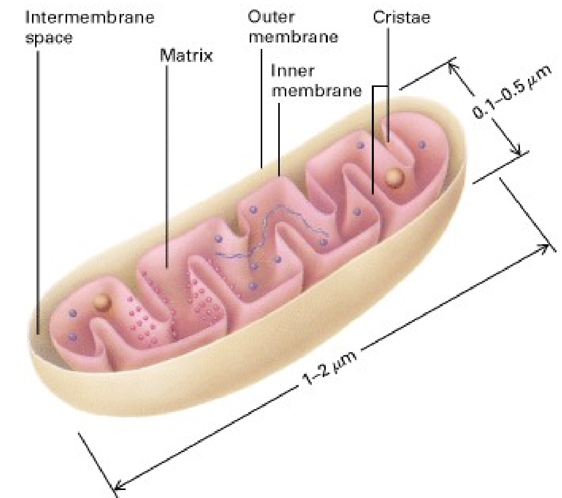
LİPİDLER-III

Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

- Yağ asitlerinin aktivasyonu ve oksidasyonu mitokondride gerçekleşir.
- Memeli dokularında rastlanan yağ asidlerinin hemen hepsi çift karbonlu olduklarından bunların sentez ve yıkımları 2 C birimlerinin eklenmesi ve çıkarılması şeklinde olur.
- Oksidasyon başlama yerine göre α, β, ω-

  oksidasyon şeklinde isimlendirilir.

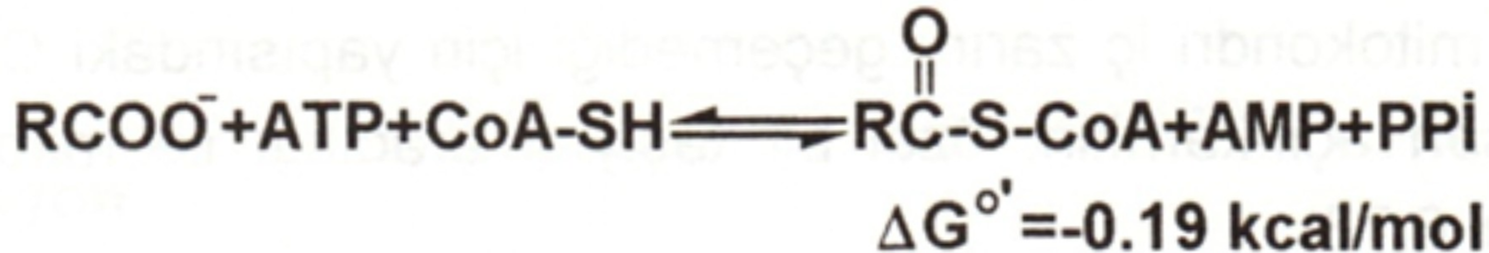


Yağ Asidlerinin Oksidasyonu

- **Hormon duyarlı lipaz aracılığı ile yağ dokusundan, lipoprotein lipaz aracılığı ile plazma TG'lerden açığa çıkan serbest yağ asidleri plazmada albümin ile bağlanarak taşınır. Hücrelere kolaylaştırılmış diffüzyon ile alınan yağ asidleri sitozolde yağ açil CoA sentaz tarafından açil CoA türevlerine dönüştürülür.**
- **Kısa ve orta zincirli yağ açil CoA'lar mitokondri membranından difüzyon ile geçebilirken, uzun zincirli yağ açil CoA'lar karnitin aracılığı ile iç mitokondriyal membrandan matrikse geçerler.**

Yağ Asitlerinin Aktivasyonu

- **Yağ asitlerinin mitokondri iç zarından geçebilmeleri için önce açil-CoA sentetaz enzimleri aracılığıyla aktifleşmeleri gerekmektedir. Aktivasyon için iki yüksek enerjili fosfat bağı gereklidir.**



- **ATP ve CoA varlığında açil CoA sentetaz enzimi, serbest yağ asidinin aktif yağ asidine dönüşümünü katalizler.**

Yağ Asitlerinin Mitokondriye Girişi

- Yağ asidi açil-CoA, mitokondri iç zarını geçemediği için yapısındaki CoA yerine karnitin bağlanması ile oluşan açil-karnitin, özel bir taşıyıcı aracılığı ile mitokondri matriksine girebilmektedir.

- Karnitin-açil transferaz I: Yağ asidi açil-karnitin, açil karnitin/karnitin taşıyıcısı aracılığıyla mitokondrinin matriks tarafına geçmesini katalizler.
- Karnitin-açiltransferaz II: Yağ asidi açil-karnitinden karnitin yerine mitokondri kaynaklı CoA bağlanmasını katalizler.

Yağ Asitlerinin β-Oksidasyonu

Mitokondriye girdikten sonra yağ asitlerinin oksidasyonu 3 aşamada gerçekleşir.

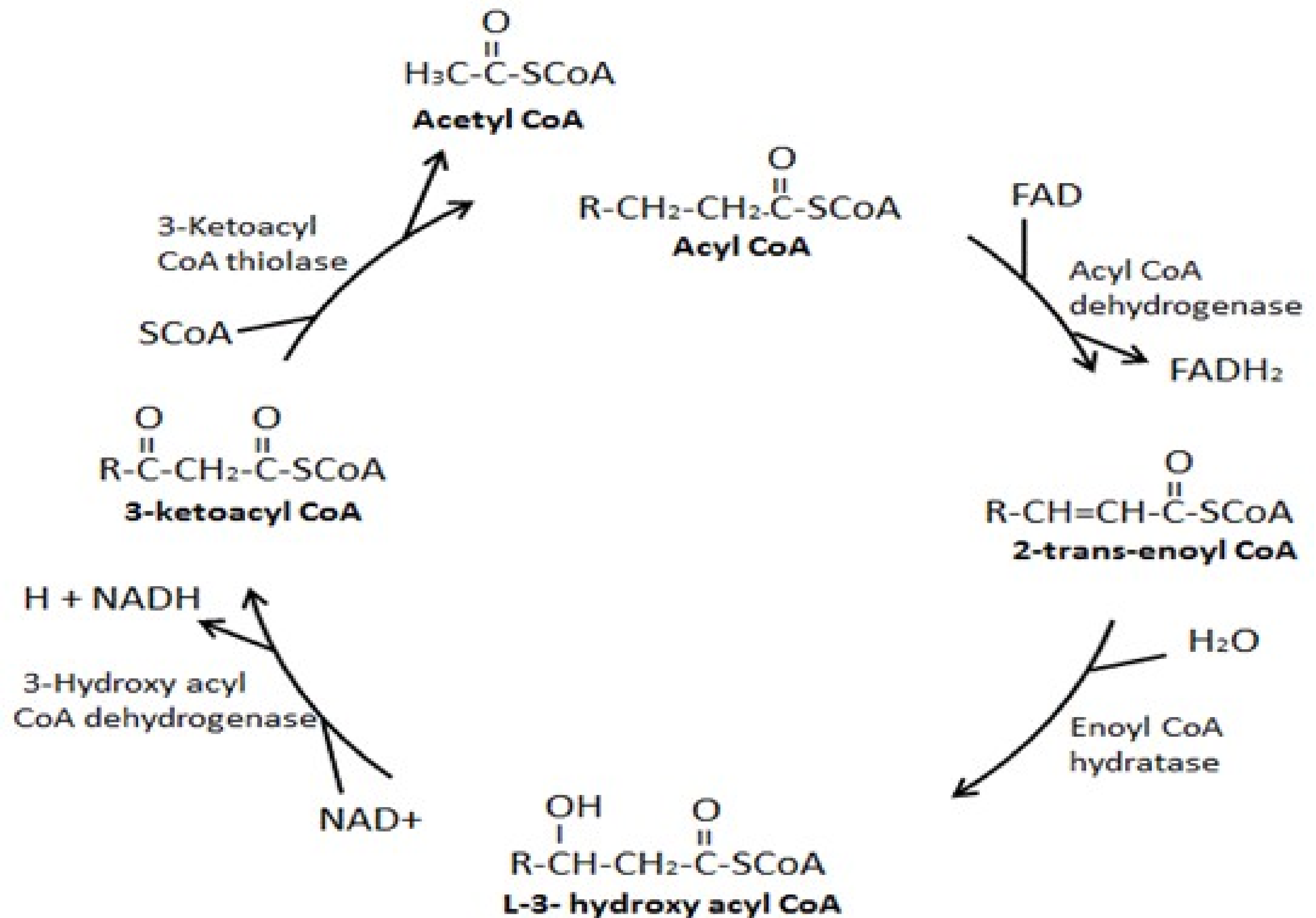
1. ***β Oksidasyon*: İlk aşamada yağ asidinin karboksil ucundan başlayarak 2 C'lu birimler asetil CoA olarak uzaklaştırılmaktadır. 16 C atomu içeren palmitik asitin yıkılması için 7 kez tekrarlanan bu işlem sonunda 8 tane asetil CoA oluşur. Her asetil CoA oluşumu için iki çift elektron ve 4 H^+ atomu, yağ asitinden uzaklaştırılmaktadır.**

- **Palmitoil-CoA + 7CoA-SH + 7FAD^+ + 7NAD^+ + 7H_2O →**

  8 asetil-CoA + 7 $FADH_2$ + 7NADH + H^+

➢ **β-oksidasyon safhası doymuş yağ asidleri için 4 enzim tarafından katalizlenen 4 basamakta gerçekleşir. 1. ve 3. basamaklarda dehidrogenazların katalizi ile birincisinde $FADH_2$, ikincisinde $NADH_2$ açığa çıkar. Bunlar ETZ'de sırası ile 2 ve 3 ATP sentezine neden olur.**

β-Oksidasyon



β-Oksidasyon
(Doymuş ya'lerinin oksidasyonu)

2. **Yağ asiti oksidasyonunun ikinci aşamasında asetil CoA molekülündeki asetil kısımları, sitrik asit döngüsüne katılarak CO_2 ve H_2O'ya kadar oksidlenmektedir.**
3. **3. aşamada ise beta-oksidasyon ve sitrik asit döngüsünde açığa çıkan protonlar, mitokondri ETZ ile moleküler oksijene taşınır. Oksidatif fosforilasyon ile eşleşen bu tepkimeler ile açığa çıkan enerji ATP şeklinde saklanmaktadır.**

β-Oksidasyon (Doymuş ya'lerinin oksidasyonu)

- **16 C'lu palmitik asitin beta oksidasyonu ile elde edilen enerji**
- **7FADH$_2$ x 2 ATP ETZ** 14
- **7NADH x 3 ATP ETZ** 21
- **8 Asetil CoA x 12 ATP Krebs** 96

Toplam 131 ATP

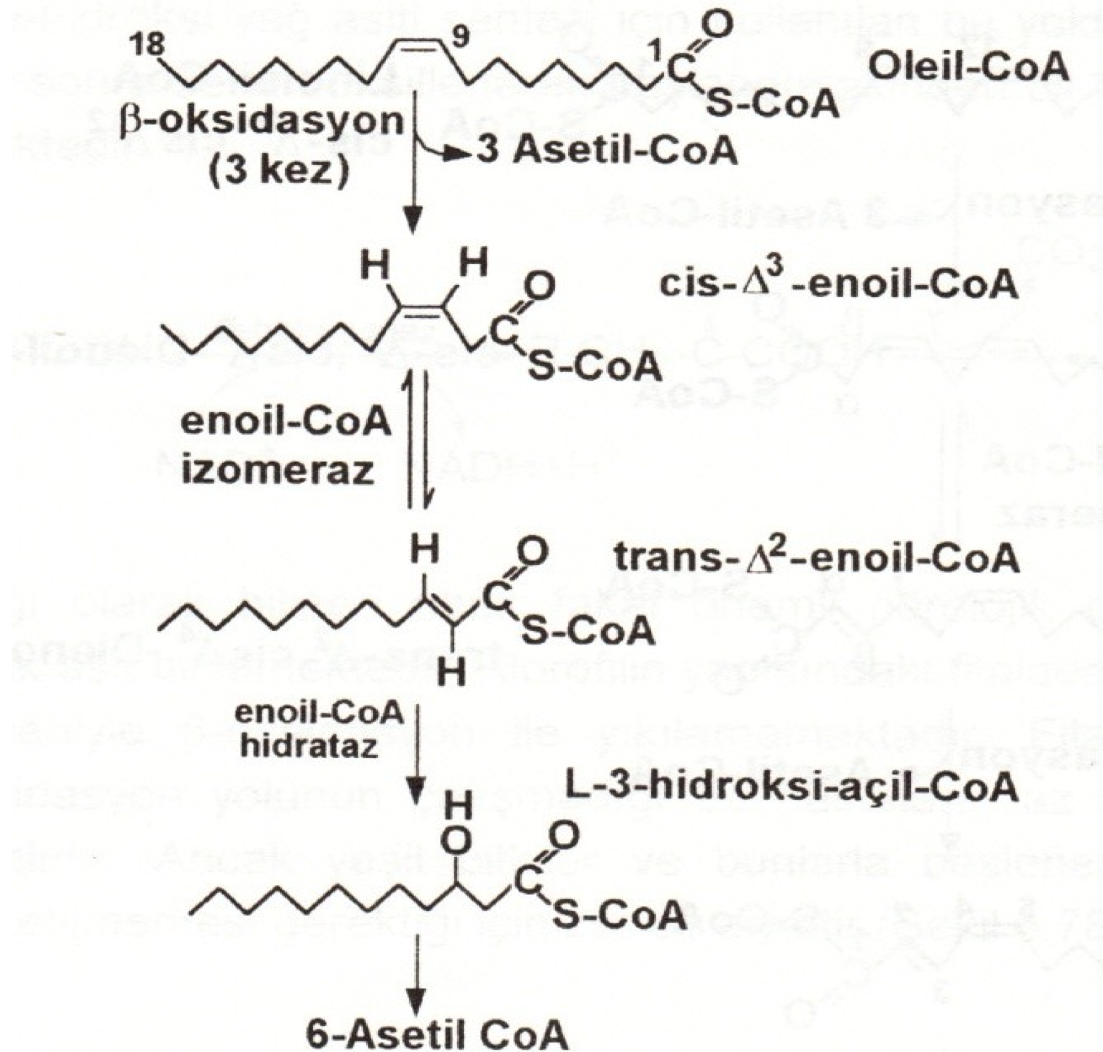
Yağ asidi mitokondriye geçerken harcanan enerji -2 ATP

NET 129 ATP

Yağ asitlerinin β oksidasyonu

- Hücre için gerekli enerjiyi sağlar
- Karaciğer ve yağ doku arasındaki dengenin devamına yardım eder
- Yağ asitlerini, diğer dokuların da yararlanabileceği suda çözünür maddeler haline dönüştürür

Doymamış Yağ Asitlerinin OksidasyonuOleil-CoA Molekülünün β-Oksidasyonu



Yağ Asidi Oksidasyon Hızının Düzenlenmesi

1. KC'de ya'leri sitozolde TG, fosfolipid gibi çeşitli lipid sınıfı bileşiklerin sentezine katılmaktadır.
2. Ya'leri mitokondriye taşınarak izlenmektedir.

Yağ Asitlerinin α ve ω Oksidasyonu

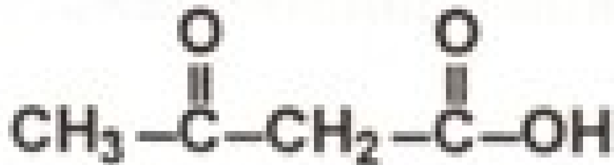
- α oksidasyon: Yağ asitlerinin α oksidasyonu, mikrozomlarda gerçekleşir.
- Molekülün karboksil ucundan her seferinde 1 karbon ayrılır.
- CoA ara ürünlerine ihtiyaç yoktur ve yüksek enerjili fosfatlar oluşmaz.
- Her seferinde 1 NADH elde edilir ve 1 karbon eksik yağ asidi oluşur.
- Çok az kullanılan α-oksidasyon, dallanmış hidrokarbon zincirinli yağ asitleri için geçerli olmaktadır.

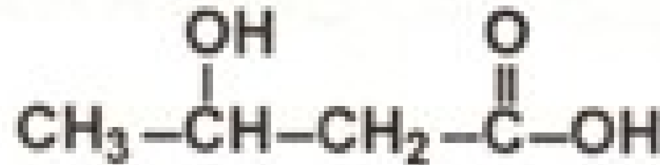
Yağ Asitlerinin α ve ω Oksidasyonu

- ω oksidasyon: Birçok dokuda endoplazmik retikulumda, karaciğerde mikrozomlarda gerçekleşir.
- Moleküler oksijen, NADPH ve sitokrom P-450 gereklidir.
- Önce ω karbonu (metil ucundaki C atomu) oksitlenerek dikarboksilik asit oluşur; oluşan dikarboksilik asit de β oksidasyonla yıkılır.

Keton Cisimleri ve Metabolizması

Tanım: Lipid kaynaklı moleküller olan keton cisimleri, enerji sağlanmasında kullanılmaktadır. Suda çözünen bu moleküller, KC'de yağ asiti oksidasyonu sırasında oluşmaktadır. Keton cisimleri sentezine *ketogenez* denir.

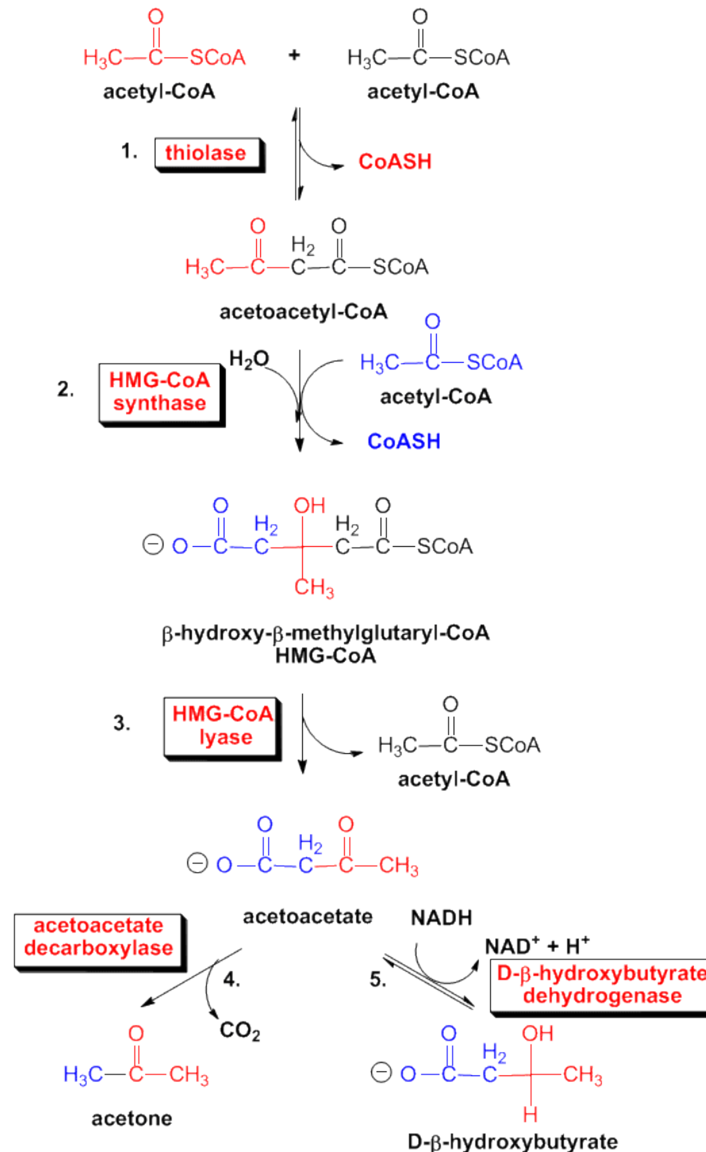




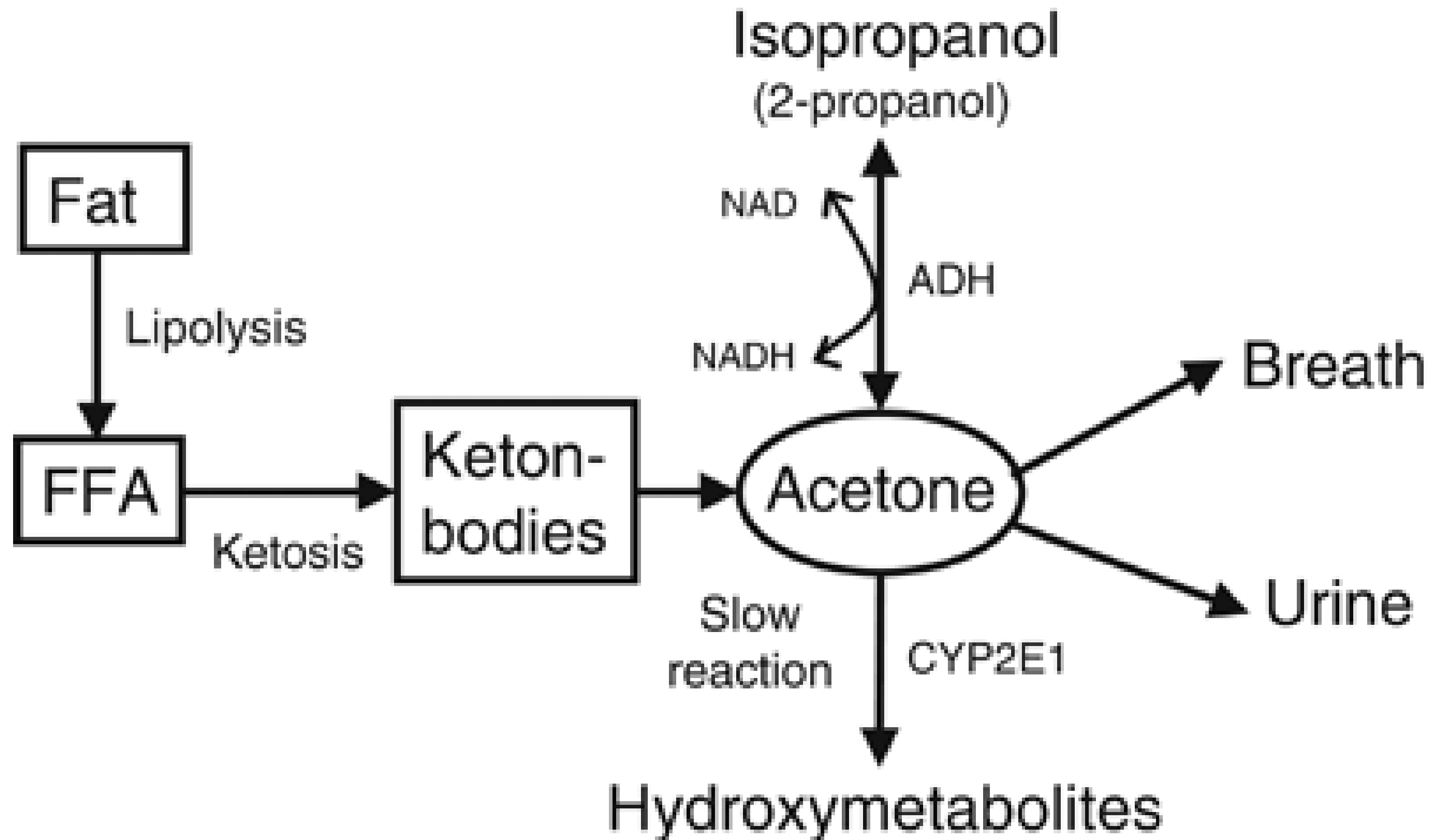
Keton Cisimlerin Yapıları

Keton Cisimleri ve Metabolizması

Ketogenez: **Keton cisimleri asetil-CoA moleküllerinden oluşur.**



Keton Cisimlerin Sentezi ve Kullanılması



LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Lipid Depo Hastalıkları

- **Doğumsal metabolizma bozukluklarının bir grubunu oluşturmaktadır.**
- **Lipid depolama veya lipidozis denen bu tür hastalıklar, kompleks lipidlerin dokularda ve çoğu kez sinir sisteminde anormal miktarlarda bulunması ile karakterizedir.**

Tay-Sachs hastalığı
Gaucher hastalığı
Niemann-Pick hastalığı

Serum Lipidleri ile Koroner Arter Hastalıkları Arasındaki İlişki

- **Dislipidemi ile ateroskleroz ve dolayısıyla koroner kalp hastalığı arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Düz kas hücrelerinde kolesterol esterlerinin birikmesiyle arteriyel duvarlarda *aterosklerotik plaklar* gelişir**

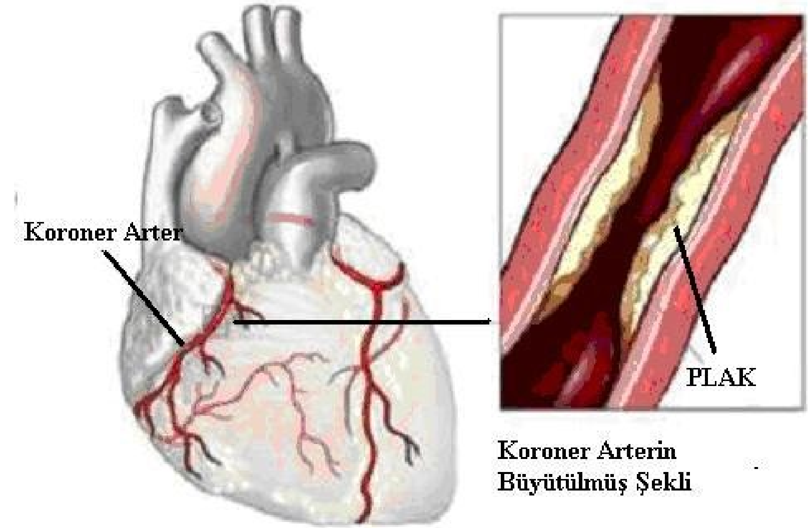


Table II.2–4. ATP III Classification of Total Cholesterol and LDL Cholesterol

Total Cholesterol (mg/dL)		LDL Cholesterol (mg/dL)	
		<100	Optimal
<200	Desirable	100–129	Near optimal/ above optimal
200–239	Borderline High	130–159	Borderline High
≥240	High	160–189	High
		≥190	Very High

Table II.3–2. ATP III Classification of HDL Cholesterol

Serum HDL Cholesterol (mg/dL)	
<40 mg/dL	Low HDL cholesterol
≥60 mg/dL	High HDL cholesterol

Category	Serum Triglyceride Levels (mg/dL)
Normal triglycerides	Less than 150
Borderline high triglycerides	150 to 199
High triglycerides	200 to 499
Very high triglycerides	≥500

Table VII.2–1. Classification and Causes of Elevated Serum Triglycerides

Classification of Serum Triglycerides	Causes of Elevated Serum Triglycerides
Normal Triglycerides (<150 mg/dL)	
Borderline High Triglycerides (150–199 mg/dL)	■ Acquired causes – Overweight and obesity – Physical inactivity – Cigarette smoking – Excess alcohol intake – High carbohydrate intake (>60% of total energy) ■ Secondary causes* ■ Genetic causes – Various genetic polymorphism
High Triglycerides (200–499 mg/dL)	■ Acquired causes – Same as for borderline high triglycerides (usually combined with foregoing causes) ■ Secondary causes* ■ Genetic patterns – Familial combined hyperlipidemia – Familial hypertriglyceridemia – Polygenic hypertriglyceridemia – Familial dysbetalipoproteinemia
Very High Triglycerides (≥500 mg/dL)	■ Usually combined causes – Same as for high triglycerides ■ Familial lipoprotein lipase deficiency ■ Familial apolipoprotein C-II deficiency

Plazma HDL-C düzeyinin düşmesine neden olan faktörler
Obezite
Sigara
Hareketsiz yaşam
Hipertrigliseridemi
Hiperkolesterolemi
Genetik faktörler
İlaçlar (progesteron, anabolik steroidler, androjenler, β-adrenerjik blokerler, thiazid, diüretikler ve probukol
Beslenme

- Serum LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerindeki değişmeler, aterosklerotik kalp hastalığı riski bakımından serum total kolesterol düzeylerinden önemlidir.
- LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranının <3 : düşük risk

  3-4 : orta risk

  > 4 : yüksek risk
- Total kolesterol/HDL kolesterol oranı kardiyovaskuler risk faktörü olarak kullanılır. Bu oran E: <4.9, K: <4.2 olmalıdır.

Plazma Total Kolesterol/HDL-C oranı ve KKH'ları Arasındaki İlişki

Total Kolesterol/HDL-C oranı	Koroner Kalp Hastalıkları Risk Oranı
3.0	0.5
4.4	1.0
6.2	2.0
7.7	3.0
9.5	4.0

Lipid Düzeyine Diyet Bileşenlerinin Etkileri

n-6: **Kan kolesterol , LDL-C ve HDL-C düzeyini düşürdüğü**

- **Trombotik aktiviteyi arttırdığı**
- **Koroner arter hastalığı riskini azalttığı gösterilmiştir.**

n-3: **TG sentezini azaltarak, LDL-C düzeyinde artışa neden olmaktadır.**

- **Hipokolesterolemik ve hipotrigliseridemiktirler.**
- **Trombosit kümelenmesini önlediği için kırmızı et yerine balık eti tüketimi önem kzanmaktadır.**

n-9: **LDL-C düzeyini düşürmekte fakat HDL-C düzeyine etki etmemektedir. Oksidasyona karşı daha az duyarlı oldukları için tercih edilmelidir.**

Lipid Düzeyine Diyet Bileşenlerinin Etkileri

n-6

n-3

n-9

Posa

Diyet kolesterolü

Trans yağ asitleri

Doymuş yağ asidleri

Table V.2–2. Macronutrient Recommendations for the TLC Diet

Component	Recommendation
Polyunsaturated fat	Up to 10% of total calories
Monounsaturated fat	Up to 20% of total calories
Total fat	25–35% of total calories*
Carbohydrate†	50–60% of total calories*
Dietary fiber	20–30 grams per day
Protein	Approximately 15% of total calories

* ATP III allows an increase of total fat to 35 percent of total calories and a reduction in carbohydrate to 50 percent for persons with the metabolic syndrome. Any increase in fat intake should be in the form of either polyunsaturated or monounsaturated fat.

† Carbohydrate should derive predominantly from foods rich in complex carbohydrates including grains—especially whole grains—fruits, and vegetables.

Table V.5–2. Approximate and Cumulative LDL Cholesterol Reduction Achievable By Dietary Modification

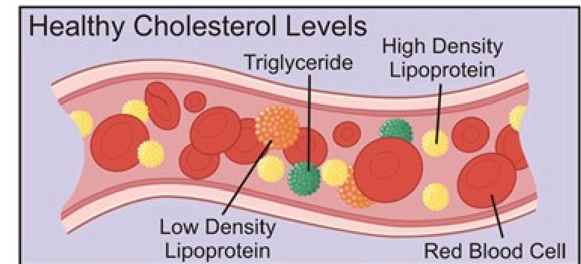
Dietary Component	Dietary Change	Approximate LDL Reduction
Major		
Saturated fat	<7% of calories	8–10%
Dietary cholesterol	<200 mg/day	3–5%
Weight reduction	Lose 10 lbs	5–8%
Other LDL-lowering options		
Viscous fiber	5–10 g/day	3–5%
Plant sterol/ stanol esters	2g/day	6–15%
Cumulative estimate		20–30%

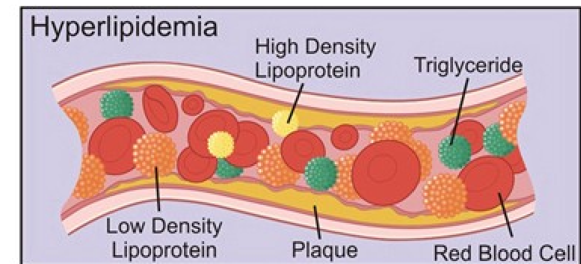
Adapted From Jenkins et al.[768]

ATP III

Dislipidemiler (dislipoproteinemiler)

- **Serum lipoprotein düzeylerinin yüksek veya düşük olduğu durumlar.**
- **Hiperlipoproteinemiler, LDL (β lipoprotein) artışıyla veya HDL (α lipoprotein) artışıyla karakterize dislipoproteinemilerdir .**





Dünya sağlık örgütü tarafından da benimsenen Fredrickson ve Lees sınıflamasına göre primer hiperlipoproteinemiler altı sınıfa ayrılırlar

-Tip I hiperlipoproteinemi
-Tip IIa hiperlipoproteinemi
-Tip IIb hiperlipoproteinemi
-Tip III hiperlipoproteinemi
-Tip IV hiperlipoproteinemi
-Tip V hiperlipoproteinemi

Hiperlipoproteinemilerin Sınıflandırılması

Tip	Sıklığı	Mutad başl.yaşı	Serum	Kolest.	Trig.
I	Çok ender	<10 yaş	Sütlü	N veya +	++++
IIa	Sık	herhangi	Berrak	++++	Norm
IIb	Sık	herhangi	Opal	++	+
III	Ender	>30 yaş	Opal	++	++
IV	Sık	>20 yaş	Opal	N veya +	++
V	Ender	>20 yaş	Sütlü	N veya +	+++

Sekonder hiperlipoproteinemiler: Çeşitli nedenlerle ortaya çıkar

- Obezitede Tip IV
- Aşırı alkol alımında Tip IV ve Tip V
- Diabetes mellitusta Tip IIb, Tip IV ve Tip V
- Hipotiroidide Tip IIa, Tip IIb ve Tip III
- Nefrotik sendromda Tip IIa, Tip IIb, Tip IV ve Tip V hiperlipoproteinemi görülebilir

Dislipidemiler (dislipoproteinemiler)

- **Hipolipoproteinemiler, nadir görülen kalıtsal hastalıklarda ve hipertiroidemi, anemi, malabsorbsiyon, malnütrisyon gibi sekonder nedenlere bağlı olarak plazma lipoproteinlerinin düzeyleri düşük bulunabilmektedir.**

Abetalipoproteinemi (Akantositoz)

Hipobetalipoproteinemi

Familyal hipoalfalipoproteinemi

Apo A1mutasyonları

Ters kolesterol taşınması ile ilgili bozukluklar;

LCAT eksikliği (Balık gözü hastalığı)

Hiperalfalipoproteinemi (Kolesterol ester transfer protein eksikliği)

Yağ asidi metabolizması bozuklukları

Esansiyel yağ asidi eksikliği

Açil KoA dehidrogenaz eksikliği

Zellweger sendromu

Akut solunum yetmezliği sendromu (ARDS)